AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
ZU FREIBURG I. BR.

DAS ISOLIERTE KANINCHENOHR ALS ÜBERLEBENDES GEFÄSSPRÄPARAT NACH KRAWKOW-BISSEMSKI ZUR PRÜFUNG VON GEFÄSSMITTELN SPEZIELL ADRENALIN UND HYPOPHYSIN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT

ZU

FREIBURG I. BR.

VON

WILHELM RISCHBIETER
AUS DESSAU

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

MIT 2 FIGUREN UND 9 KURVEN IM TEXT

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1913

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

Nachdem Bissemski[1]) in seiner Arbeit „Zur Untersuchungsmethodik der gefäßkontrahierenden und gefäßerweiternden Substanzen" die Methode der Durchspülung des isolierten Kaninchenohres beschrieben und empfohlen hatte und gleichzeitig als Beispiel die Wirkung von einigen gefäßverengernden und gefäßerweiternden Substanzen nachwies, schien es aus manchen Gründen von Interesse, die Brauchbarkeit dieser Methode nachzuprüfen, schon, um über die Übertragbarkeit der Resultate der bisher so viel verwandten Durchströmung von Kaltblüterorganen auf Säugetierverhältnisse orientiert zu sein.

Bekanntlich ist das allgemeine Prinzip der Gefäßpräparate das, eine Kanüle in die Hauptarterie eines Gefäßgebietes einzuführen, durch diese die zu prüfenden Substanzen einfließen zu lassen und aus dem Zu- oder Abnehmen der Zahl der Tropfen, die aus der Hauptvene abfließen, einen Schluß auf die Wirksamkeit der durchspülenden Substanz zu ziehen. Die Vorzüge des von Bissemski empfohlenen Kaninchenohrs sind vor allem die Möglichkeit, auf einfache Weise ein Gefäßpräparat vom Warmblüter zu bekommen, welches einer einfachen Apparatur bedarf, relativ lange Zeit in seiner Empfindlichkeit konstant ist und, obwohl es vom Warmblüter stammt, doch bei Zimmertemperatur benutzt werden kann.

Ich gebe nun eine kurze Darstellung der Methodik, sowie sie Bissemski in seiner schon früher zitierten Arbeit angibt:

Die Ohren wurden von Kaninchen genommen, die durch Verbluten getötet waren. Man führt dann einen Hautschnitt durch die Rinne zwischen zwei knorpligen Vorsprüngen an der hinteren Ohrbasis, sucht die Arteria auricularis posterior, die

[1]) Bissemski, Zur Untersuchungsmethodik der gefäßkontrahierenden und gefäßerweiternden Substanzen. Wratsch 1912, Nr. 8.

medial vom Nervus auricularis major liegt, präpariert dieselbe 1 cm weit frei, führt in ihr Lumen eine Glaskanüle ein und schneidet nun das Ohr an der Basis ab. Alsdann durchspült man das Ohr mit Hilfe einer Spritze mit Ringerlösung so lange, bis der Strahl, der aus der Vene ausfließt, klar ist. Dann befestigt man das Ohr auf einer 5eckigen Glasplatte und verbindet die Kanüle mit einer Bürette, die Lockesche Flüssigkeit unter einem Druck von 30—40 cm in die Ohrgefäße fließen läßt. Die aus der Vene tretende Flüssigkeit sammelt sich an der untersten Ecke der Glasplatte und tropft von da ab. Außerdem beschreibt Bissemski noch einen Apparat, der nach Angabe von Professor Krawkow hergestellt wurde, welcher es ermöglicht, das Ohr während des Versuches auf eine beliebige Temperatur zu bringen.

Ich habe nun diese Methode nachgeprüft, und obwohl ich nichts prinzipiell Neues zu den Resultaten Bissemskis hinzuzufügen habe, bin ich im Laufe meiner Untersuchung aus mancherlei Gründen vielfach von der Präparationsmethode Bissemskis abgewichen; ich gebe daher in dem Folgenden meine Resultate mit einer ausführlichen Schilderung der Methodik. Es scheint mir dies um so berechtigter, als das Krawkow-Bissemskische Präparat eine wertvolle Bereicherung unserer technischen Hilfsmittel ist und die bisherige Literatur darüber allein in russischer Sprache vorliegt.

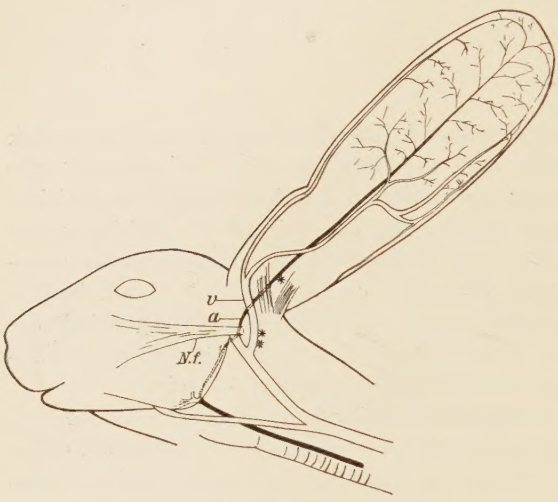

Fig. 1.

Fig. 1. Kaninchenkopf von links gesehen, das linke Ohr ist um 90° gedreht, so daß sein hinterer Rand nach vorn kommt und die gefäßtragende Innenseite sichtbar wird (halbschemattisch nach einem Injektionspräparat gezeichnet). v = Vena auricularis posterior. a = Arteria auricularis posterior. N. f. = Nervus facialis.

Die Topographie der Gefäße des Kaninchenohrs und der Gegend der Basis des Ohres zeigt Fig. 1 halbschematisch. Die Gefäße verlaufen auf der Innenseite des Ohres, die Art. aur. post. kommt unter dem Nervus facialis hervor, liegt zunächst etwas mehr in der Tiefe, bis sie mit einem Venenast gemeinsam distalwärts zieht. Die Vena auricularis posterior liegt oberflächlich im Unterhautzellgewebe. Der Nervus auricularis major, der in Fig. 1 nicht abgebildet ist, verläuft ebenfalls ziemlich oberflächlich und zwar an der Ohrbasis in unmittelbarer Nachbarschaft der Vena aur. post., um sich auf dem Ohr selbst dem Verlaufe der Arteria auricularis anzuschließen.

Die Herstellung des Präparates wurde auf folgende Weise vorgenommen. Ein großohriges Kaninchen wurde, nachdem es eine halbe Stunde zuvor 2,5 g Urethan subcutan bekommen hatte, mit Äther narkotisiert und nach oberflächlicher Entfernung der Haare an der Ohrbasis die Haut durch eine Schnitt von der Ohrbasis in der Richtung des leicht zu fühlenden aufsteigenden Kieferastes durchtrennt. Man sieht alsdann sofort im Unterhautzellgewebe die Vena auricularis posterior, die sich auf dem Ohr selbst in mehrere Äste teilt (vgl. Fig. 1). Es gilt nun, ein genügend großes Stück der ungeteilten Vene mitsamt dem Ohre zu exstirpieren. Zur späteren Präparation der Vene ist es vorteilhaft, daß dieselbe gut mit Blut gefüllt ist, um das Einführen der Venenkanüle zu erleichtern. Zu diesem Zweck wird die Vene möglichst weit zentralwärts doppelt unterbunden (s. Fig. 1, die Stelle ist durch zwei Sterne bezeichnet) und zwischen den beiden Unterbindungen durchtrennt. Nachdem man nun eine Arterienklemme bereit gelegt hat, trennt man das Ohr an seiner Basis ab, derart, daß ein Bindegewebsstreifen mit der Vena aur. post. am Ohr bleibt. Es spritzt dann die Art. aur. post., die man mit der Klemme faßt und unterbindet. Alsdann wird die Haut mit Klammern geschlossen. Das Kaninchen übersteht diesen Eingriff sehr gut und man kann es aufbewahren, bis man das andere Ohr braucht.

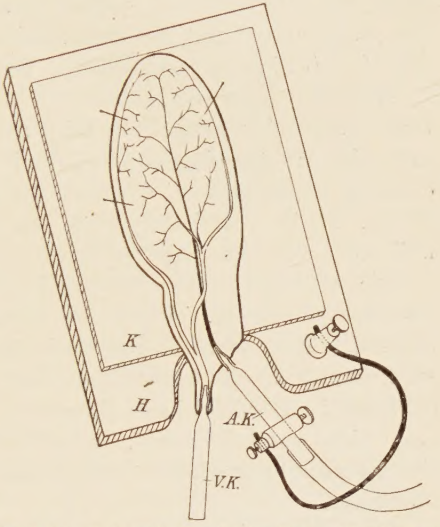

Fig. 2. H = Holzbrett. K = Korkauflage. VK = Venenkanüle. AK = Arterienkanüle.

Zur Präparation des Ohres selbst verwende ich das in Fig. 2 abgebildete Brettchen. Um der später einzubindenden Arterienkanüle einen genügenden Halt zu geben, stecke ich in eine Klemme, die vierkantig in das Brett eingesetzt ist, einen dicken, ca. 15 cm langen, gut ausgeglühten weichen Kupferdraht, der sich leicht biegen läßt und an dessen Ende sich eine doppelt durchbohrte Messingklemme befindet, deren eine Durchbohrung den Kupferdraht aufnimmt, die andere aber so weit ist, daß sie eine an der Spitze fein ausgezogene Glaskanüle fassen kann.

Man befestigt nun mit ein paar Stecknadeln das Ohr auf dem Korkteil des Brettchens und präpariert zunächst mit Schere und Pinzette das noch am Ohr hängende Stück der Vena auricularis posterior und

legt einen Unterbindungsfaden unter dieselbe, damit später das Einbinden der Kanüle schnell vonstatten geht.

Alsdann sucht man die Arterie da auf, wo sie unter einem Ohrmuskel hervorkommt, um nach einer kurzen Strecke, die sie frei im Bindegewebe verläuft, gemeinsam mit einer größeren Vene distalwärts zu ziehen, wobei dann die Arterie die Vene kreuzt. (Vgl. Fig. 1. Die Unterbindungsstelle ist mit einem Stern bezeichnet). Man erkennt die Arterie leicht an dem dünnen Faden Blut, den sie meist enthält und an der dicken Wandung. Bei größeren Ohren hat sie die Stärke einer dicken Stecknadel. Da bei dieser Größe das Einbinden einer Glaskanüle leicht, bei kleinen Ohren jedoch recht schwierig ist, so empfehle ich, nur große Ohren für die Untersuchung zu verwenden, die außerdem den Vorteil eines ausgedehnteren Gefäßnetzes besitzen.

Nachdem also die Arterie an der in Fig. 1 bezeichneten Stelle 1 cm weit freipräpariert ist, wird durch einen kleinen Schnitt in dieselbe eine Kanüle eingebunden, die ich aus Glas herstellte. Es dürften indessen abgeschliffene Pravaz-Kanülen aus Metall manchen Vorteil bieten. Es ist vorteilhaft, wenn die Arterie noch etwas Blut enthält, weil man dann das angeschnittene Lumen besser sieht.

Die Arterienkanüle wird nun in die Klemme hineingeschoben und dort festgeschraubt. Wegen der Empfindlichkeit und Dünne der Arterie ist es gut, wenn die Kanüle in einer bestimmten Lage festgehalten wird, zumal da die Injektionen durch den an der Kanüle sitzenden Schlauch in dieselbe hinein gemacht werden und die Kanüle dabei ihre Lage nicht verändern darf. Selbstverständlich wird die Kanüle vorher mit Ringerlösung gefüllt, wobei man sich von ihrer Durchgängigkeit überzeugt.

Ist man soweit, so wird eine möglichst weite, ebenfalls mit Ringerlösung gefüllte Kanüle in die vorher präparierte Vene eingebunden und nun unter Vermeidung von Luftblasen die Arterienkanüle mit einer Mariotteschen Flasche verbunden. Dies muß schnell geschehen, um eine Gerinnung des Blutes in der Venenkanüle zu verhüten. Es tropft alsdann sofort aus der herabhängenden Venenkanüle das sich in den Gefäßen befindende Blut und nach kurzer Zeit tropft reine Ringerlösung ab. Es empfiehlt sich noch, das an der Arterienkanüle sitzende Schlauchende mit einer Klemme vom Stativ aus zu fixieren, um bei den Injektionen jede Lagenveränderung der Kanüle zu vermeiden.

Wie aus den eben Gesagten hervorgeht, unterscheidet sich meine Art der Präparation von der Bissemskis hauptsächlich dadurch, daß außer der Arterienkanüle noch eine Venenkanüle eingebunden wird, am Tiere selbst nur die Vena auricularis posterior, welche sehr leicht zu finden ist, und die Arteria auric. poster. erst am abgeschnittenen Ohr an leicht auffindbarer Stelle aufgesucht wird. Dadurch wird ver-

mieden, daß bei längerem Gebrauch ein oder die andere Venenöffnung zutrocknet oder durch das umliegende quellende Gewebe verschlossen wird, und sich die Tropfenzahl im Laufe des Versuches ändert. Zudem übt die herabhängende Venenkanüle eine saugende Wirkung auf das Gefäßsystem aus.

Die Tropfenzahl ist abhängig von der Weite der Gefäße und dem Druck, unter dem die Ringerlösung einströmt. Die Weite der Gefäße aber wird wesentlich mitbedingt durch die Temperatur der umgebenden Luft und der Ringerlösung. Wie schon erwähnt, sind sämtliche Versuche bei Zimmertemperatur angestellt worden. Die geringen Tagesschwankungen derselben verändern die Tropfenzahl nur unwesentlich. Sollten jedoch größere Schwankungen vorkommen, so läßt sich durch Veränderung des Druckes leicht eine bestimmte Tropfenzahl einhalten. Den Druck der Ringerlösung, gerechnet von der Einbindungsstelle der Arterienkanüle bis zum wirksamen Druckniveau der Mariotteschen Flasche, habe ich nach Bedarf zwischen 30 und 40 cm variiert.

Da die Arterienkanüle sehr fein ausgezogen werden muß, so verstopft sie sich leicht mit kleinen Partikeln, die aus alten Ringerlösungen manchmal ausfallen oder sich von den Schläuchen loslösen. Man achte daher darauf, daß die Ringerlösung völlig klar ist. Ob eine Verstopfung der Kanüle oder eine Kontraktion der Gefäße vorliegt, unterscheidet man leicht in dem bei Erhöhung des Druckes durch vorsichtiges Ausquetschen des zuführenden Gummischlauches bei einer Gefäßkontraktion die Tropfenzahl sofort stark zunimmt, bei einer Verstopfung der Kanüle jedoch nur unwesentlich.

Ein Vorzug der Untersuchung am Kaninchenohr ist der, daß bei Verwendung von eben wirksamen Konzentrationen von Gefäßmitteln sich die anfängliche Tropfenzahl oft schon nach 2—3 Minuten von selbst wiederherstellt. Ist dies nicht der Fall, so ist ein Fehler bei der Injektion gemacht worden oder das Ohr ist nahe am Absterben. Ich bemerke daher ausdrücklich, daß für die später angeführten Resultate nur die Versuche benützt wurden, wo das Gefäßlumen sich nach nicht zu langer Zeit von selbst wieder auf den Anfangswert einstellte.

Das Präparat hat einen leicht auffindbaren Nerven, dessen Reizung am ganzen Tier bekanntlich vasodilatatorischen Effekt hat. Reizt man den Nervus aur. major. jedoch am isolierten Ohr mit dem faradischen Strom, so erhält man keine Wirkung, ein Beweis dafür, daß die in ihm enthaltenen Gefäßnerven nicht funktionieren. Ob man aber diese für die pharmakologische Analyse so wertvolle Reizbarkeit unter anderen Bedingungen wie höherer Temperatur erhalten kann, habe ich nicht untersucht. Die nervösen Endorgane sind funktionsfähig, wie ja die Wirksamkeit des Adrenalins zeigt.

Empfindlichkeit und Konstanz des Präparates.

Ein wichtiger Punkt für die Brauchbarkeit dieses Präparates ist der Grad und die Konstanz seiner Empfindlichkeit gegen die jeweils eingebrachten Substanzen:

Wie nicht anders zu erwarten, ist die Empfindlichkeit verschiedener Ohren wechselnd. Jedoch ist der Unterschied nicht sehr groß, und es gelingt bei einiger Übung in kurzer Zeit durch Probeinjektionen, die man in die Arterienkanüle macht, die Konzentration zu ermitteln, die gerade noch eine deutliche Gefäßkontraktion hervorbringt. Bestimmt man auf diese Weise die Empfindlichkeit eines Ohres gegen Adrenalin oder Hypophysin gleich nach seiner Isolierung, und die nächsten Tage ebenfalls, so kann man feststellen, daß die Empfindlich-

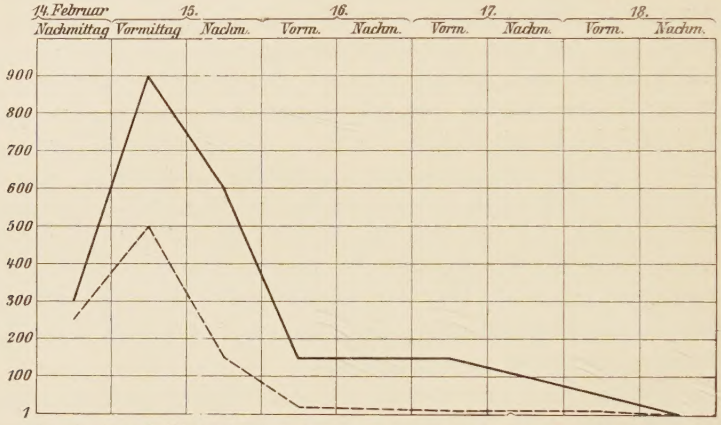

Fig. 3. Empfindlichkeitsschwankungen eines Ohres im Laufe von 5 Tagen.

keit bald nach der Isolierung zunimmt und dann wieder fällt, und zwar vollzieht sich diese Schwankung in der Regel im Laufe des ersten Tages. Am 2. und 3. Tage bleibt die Empfindlichkeit auf einem Durchschnittswert, den man bei allen Ohren annähernd gleich findet. Derselbe schwankt bei den verschiedenen Ohren für Adrenalin zwischen 1 : 5 Mill. bis 1 : 100 Mill., für Hypophysin zwischen 1 : 10000 bis 1 : 150000. Fig. 3 zeigt die Empfindlichkeitsschwankungen eines Ohres bis zum 5. Tage nach seiner Isolierung. Am Abend des 5. Tages sank die Empfindlichkeit sowohl für Adrenalin als auch für Hypophysin schnell auf 0 herab. Die ausgezogene Kurve bezieht sich auf Hypophysin, die gestrichelte auf Adrenalin, und zwar bedeuten die dazu gehörigen Zahlen für Hypophysin 1 : 1000, für Adrenalin 1 : 1 000 000. Das Präparat zeigte also am Nachmittag des ersten Tages für Hypophysin eine Empfindlichkeit von 1 : 300 000, für Adrenalin 1 : 250 Mill. Diese Werte gelten für den Fall, daß in der oben beschriebenen Technik 0,5 ccm

in die Arterienkanüle injiziert werden. Doch sind eben diese Injektionen von 0,5 ccm in die Arterienkanüle sehr praktisch, da die Wirkung kurz nach der Injektion eintritt und, wenn es eine Schwellenwertskonzentration war, schnell vorüber geht.

Die obengenannte Durchschnittsempfindlichkeit eines Ohres hält sich ca. 2—3 Tage, manchmal kürzer, manchmal länger, je nach der Beanspruchung des Präparates und je nach den äußeren Bedingungen, die ein Absterben des Ohres beschleunigen oder verlangsamen. Nach dieser Zeit, in der sich das Ohr am besten für Versuche eignet, sinkt die Empfindlichkeit mehr oder weniger schnell und damit wird das Ohr unbrauchbar. Während der Nacht stellte ich das auf dem Brettchen befestigte Ohr in den Eisschrank, um ein frühes Absterben zu verhindern.

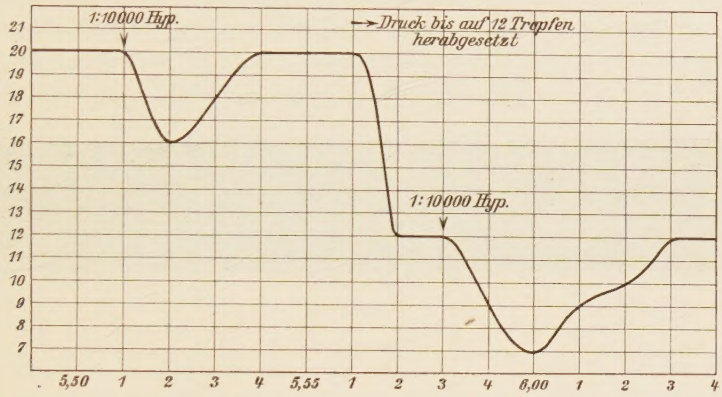

Fig. 4. Gleiche Injektionen bei verschiedenem Druck.

Es zeigte sich nun weiter, daß die Empfindlichkeit eines Ohres gegen Adrenalin und Hypophysin parallel geht, derart, daß, wenn die Empfindlichkeit gegen Adrenalin hoch ist, sie auch für Hypophysin hoch ist und umgekehrt. Auch diese Tatsache wird durch Fig. 3 gut veranschaulicht. Bei einem anderen Ohr betrug die Schwellenwertskonzentration am ersten Tage für Adrenalin 1 : 150 Mill., für Hypophysin 1 : 400 000. Am zweiten Tage für Adrenalin 1 : 20 Mill., für Hypophysin 1 : 150 000. Wenn man daher die Schwellenwertskonzentration für eine der beiden Substanzen bestimmt hat, so kann man mit einiger Erfahrung schon auf die andere schließen. Es ist dies um so angenehmer, da es wichtig ist, nicht zu starke Konzentrationen zu injizieren, die eine langdauernde Gefäßkontraktion bewirken.

Je geringer nun der Druck ist, unter dem die Ringerlösung in das Ohr einströmt, um so feiner spricht selbstverständlich das Präparat auf eingebrachte Substanzen an[1]). Diese Tatsache veranschaulicht Fig. 4,

[1]) Übrigens eine selbstverständliche Konsequenz des Poiseuilleschen Gesetzes.

wo auf der Abszisse die Zeit in Minuten, auf der Ordinate die Tropfenzahl in der betreffenden Minute aufgetragen ist. Man ersieht aus der Kurve, daß 0,5 ccm Hypophysin 1 : 10 000 bei einer Tropfenzahl von 20 pro Minute einen kleineren Ausschlag macht als bei einer Tropfenzahl von 12 pro Minute. Nicht daß etwa bei höherem Druck eine bestimmte Konzentration, die keine Veränderung der Tropfenzahl hervorruft, auf die Gefäßwandung keine Wirkung habe, sondern die Wirkung ist nur nicht stark genug, um den Druck der durchspülenden Flüssigkeit zu überwinden. Man kann daher die Höhe der mit Ringerlösung gefüllten Mariotteschen Flasche verändern, je nachdem man mit stark oder schwach wirkenden Substanzen arbeitet. Es würde sich also empfehlen, bei starken Vergiftungen einen höheren Druck anzuwenden, als bei schwachen. Man wird jedoch gut tun, sich dabei in bestimmten Grenzen zu halten. Denn ist der Druck ein sehr geringer, so wird bei einer Gefäßkontraktion die weitere Durchspülung der Gefäße so gehemmt, daß das Gift nicht schnell genug wieder ausgespült werden kann. Wenn man andererseits

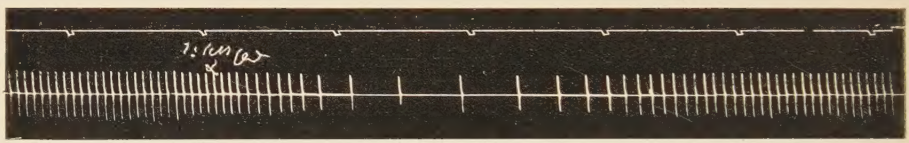

Fig. 5.

den Druck stark erhöht, so können, wie oben erwähnt, die Gefäße nicht mit meßbarem Effekt ansprechen, und es kommt frühzeitig an den unteren Partien des Ohres zu Ödemen, die die Zirkulation erschweren. Man arbeitet nach meiner Erfahrung am besten mit einer mittleren Tropfenzahl von 10—20 pro Minuten, wozu je nach der Weite der Arterienkanüle ein Druck von 30—40 cm genügt.

Wirkung von Adrenalin und Hypophysin.

Die Wirkung des Adrenalins entspricht den am Blutdruckversuch gemachten Erfahrungen (Bissemski). Macht man während Ringer-Durchspülung Injektionen von Schwellenwertskonzentrationen, so tritt die Wirkung rasch ein und geht ebenso rasch vorüber. Die Tropfen wurden vermittelst des von Straub angegebenen Tropfenzählers[1]) durch ein Kymographion registriert und ich gebe in Fig. 5 eine solche Originaltropfenkurve, die die typische Wirkung von 0,5 ccm Adrenalin 1 : 1000000 zeigt, über der Kurve sind Minuten markiert. Es ist nun wichtig, daß gleiche Dosen gleiche Wirkung haben, vorausgesetzt, daß die Konzentrationen nicht zu stark waren. Ein

[1]) Beschrieben bei H. Führer. Biolog. Giftnachweis 1911.

Beispiel dafür gibt Fig. 6, wo auf der Abszisse die Zeit in Minuten, auf der Ordinate die Tropfen pro Minuten abgetragen wurden. Die Kurve zeigt, daß Injektionen von 0,5 ccm Adrenalin 1 : 5000000 in Abständen von 5 Minuten gleiche Wirkung haben. Diese Tatsache ermöglicht es, von der Wirkung auf die Konzentration zu schließen, zu messen und etwaige Veränderungen der Wirksamkeit einer Sustanz festzustellen.

Durchspült man nun das Ohr mit einer Ringerlösung, in der Adrenalin in eben wirksamer Konzentration enthalten ist, so erhält man wie bei der Dauerinfusion im Blutdruckversuch eine gleichmäßig andauernde Kontraktion der Gefäße. Das rasche Eintreten der Adre-

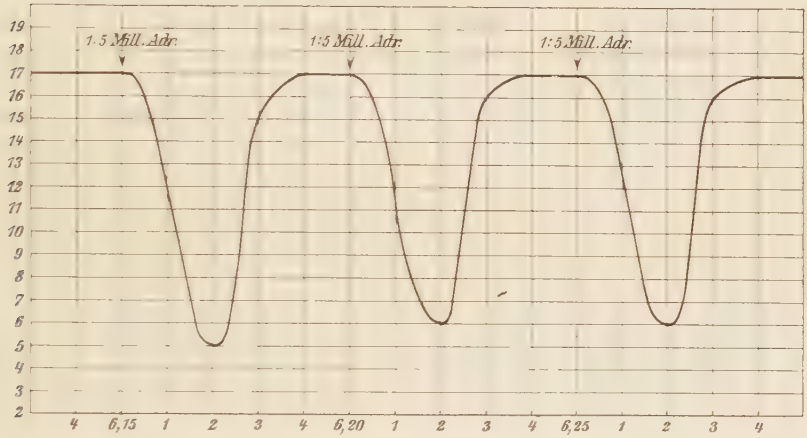

Fig. 6. Injektionen von 0,5 ccm Adrenalin 1:5000000 in Abständen von 5 Minuten.

nalinwirkung bei der Injektion und das ebenso rasche Aufhören derselben gibt eine für das Adrenalin typische Tropfenkurve, die sich von der bei Hypophysininjektionen erhaltenen deutlich unterscheidet. (Vgl. Fig. 5 und 7.)

Die Wirkung von Hypophysin am Kaninchenohr ist schwächer wie die des Adrenalins.

Injiziert man eine Schwellenwertskonzentration, so tritt die Wirkung später und langsamer ein, wie beim Adrenalin und hört auch langsamer auf. Fig. 7 zeigt die Wirkung einer Injektion von 0,5 ccm Hypophysin 1 : 150 000. Eine solche durch Hypophysininjektion erhaltene Tropfenkurve ist in ihrem Verlauf typisch für die Hypophysinwirkung. Auch hier haben wir bei gleichen Dosen Hypophysin im allgemeinen gleiche Wirkungen (Fig. 8), vorausgesetzt, daß nur Schwellenwertskonzentrationen verwendet werden. Dieser Umstand ermöglicht es, die Wirksamkeit von verschiedenen Hypophysen Präparaten vergleichend zu messen.

Ähnlich wie beim Adrenalin kann man auch durch eine Hypophysindurchspülung eine Dauerkontraktion der Gefäße erzielen. Im Blutdruckversuch am Kaninchen ist die zweite Hypophysininjektion bekanntlich unwirksam (Howell, Pankow). Es ist interessant, daß an den Ge-

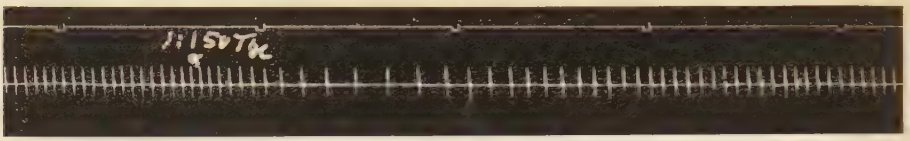

Fig. 7.

fäßen des Kaninchens sich diese Erscheinung nicht zeigt. Dies spricht dafür, daß die charakteristischen Bilder der Blutdruckkurve des Kaninchens im wesentlichen von der Wirkung auf das Herz herrühren.

Gleichzeitige Applikation von Adrenalin und Hypophysin.

Ich komme nun zu der Zusammenwirkung von Adrenalin und Hypophysin. Es wurden diese Versuche in der Weise angestellt, daß der Schlauch der Arterienkanüle mit einem Umschalthahn in Verbindung

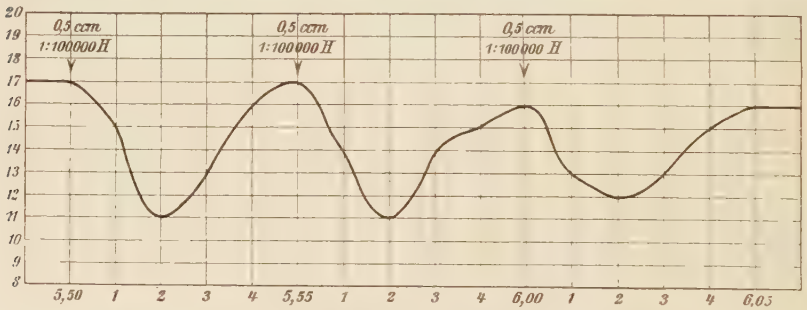

Fig. 8. Gleiche Hypophysininjektionen in Abständen von 5 Minuten.

stand, der es gestattete, nacheinander eine mit Ringerlösung und eine mit Adrenalin oder Hypophysin-Ringerlösung gefüllte Mariottesche Flasche einzuschalten. Die Injektionen wurden dann wie auch sonst direkt in die Arterienkanüle gemacht und zwar stets 0,5 ccm. Die zu injizierende Substanz wurde stets in der jeweils durch das Ohr fließenden Flüssigkeit gelöst. Bei Adrenalininjektionen während Hypophysindurchspülung wurde also die betreffende Adrenalinverdünnung mit der Hypophysin-Ringerlösung hergestellt.

Nun fand Kepinow[1]) am Trendelenburgschen Froschpräparat eine Sensibilisierung der Angriffspunkte von Adrenalin durch Hypophy-

[1]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, S. 247. 1912.

sisextrakt. Er schloß dies daraus, daß bei Durchspülung des Froschpräparats mit einer nur schwach wirksamen Hypophysisextraktlösung der Schwellenwert für eine eben wirksame Adrenalininjektion sich bedeutend erniedrigte, während das Umgekehrte, also eine dauernde Adrenalindurchspülung mit Hypophysisextraktinjektionen für diese letzteren nur eine unwesentliche Erniedrigung der Schwellenwertskonzentration ergäbe.

Ich habe nun diese Versuche an meinem Präparat in oben geschilderter Weise wiederholt, wobei ich mich, wie auch bei allen anderen Hypophysinversuchen, des in konstantem Gehalt in Ampullen 1 : 1000 von den Höchster Farbwerken zur Verfügung gestellten Hypophysins bediente.

Die Versuche ergeben nun folgendes:

Bei der Durchspülung des Ohres mit schwach wirksamer Hypophysin-Ringerlösung wurden Injektionen von Adrenalin gemacht und dabei fiel die Wirkung dieser bei Hypophysindurchspülung gemachten Injektion nicht wesentlich größer aus, als wenn die Injektion bei Ringerdurchspülung gemacht wurde. Fig. 9 gibt einen derartigen Versuch wieder. Während einer Tropfenzahl von 16 pro Minute wurden 0,5 ccm 1 zu 20 000 000 Adrenalin injiziert, um die Größe der Wirkung während Ringerdurchspülung zu konstatieren. Dann wurde das Ohr dauernd

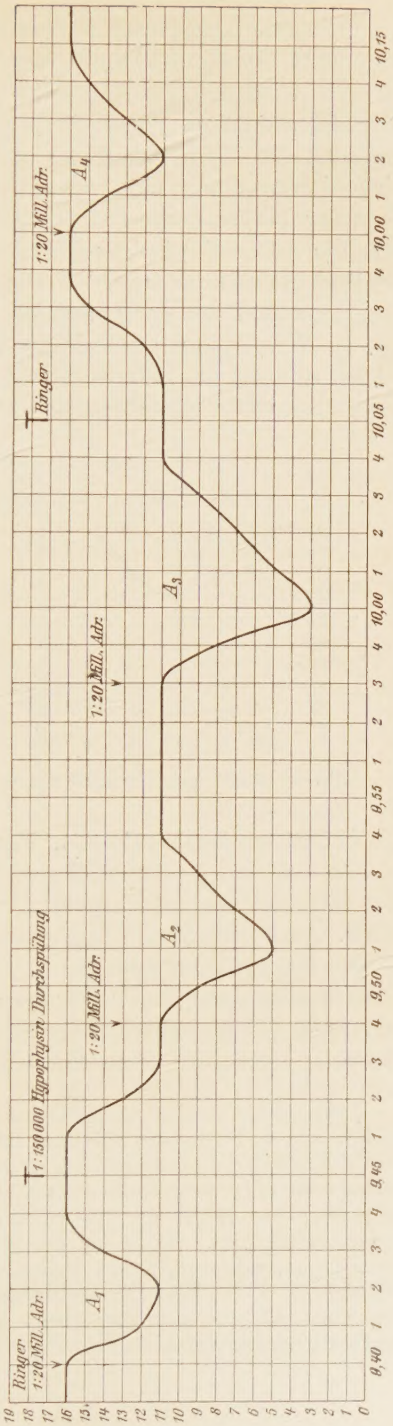

Fig. 9. Adrenalininjektionen während Ringer- und Hypophysindurchspülung.

mit 1 : 150000 Hypophysin-Ringerlösung durchspült, wobei die Tropfenzahl auf 11 Tropfen pro Minute sank. Nun wurde zweimal hintereinander 0,5 ccm 1 : 20 000 000 Adrenalin injiziert, danach wieder die Hypophysindurchspülung abgestellt und als Kontrolle für die gleichbleibende Empfindlichkeit des Präparates und der Adrenalinlösung nochmals bei Ringerdurchspülung eine Adrenalininjektion 1 : 20 000 000 gemacht. Nach der Tropfenkurve hat es allerdings manchmal den Anschein, als wäre die Adrenalinwikrung während Hypophysindurchspülung größer, dies liegt jedoch nur daran, daß, wie schon früher erwähnt, der Ausschlag einer Injektion um so größer ist, je niedriger die Tropfenzahl (vgl. Fig. 4). Wenn daher während der Hypophysindurchspülung die Tropfenzahl sich auf ein tieferes Niveau einstellt, so muß die Wirkung des Adrenalins größer ausfallen, als vorher während der höheren Tropfen-

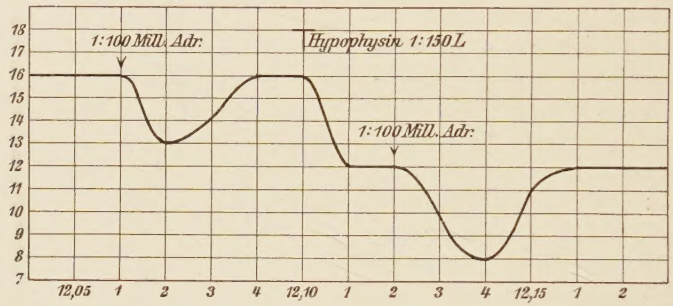

Fig. 10. Gleiche Adrenalininjektionen bei Ringer- und Hypophysindurchspülung.

zahl bei Ringerdurchspülung[1]). Fig. 10 zeigt einen ähnlichen Versuch, bei dem 0,5 ccm 1 : 100 Millionen Adrenalin einmal während Ringer-, dann während einer Durchspülung von Hypophysin 1 : 150 000 gemacht wurde. Auch diese Kurve zeigt, daß sich die Wirkung des Adrenalins zu der des Hypophysins addiert.

Es wurden dann noch Versuche angestellt, um festzustellen, ob während Hypophysindurchspülung die Schwellenwertskonzentration für Adrenalin wesentlich erniedrigt wurde. Doch konnte ich diesen von

[1]) Ich habe es vermieden, durch eine Erhöhung des hydrostatischenReservoirdruckes eine durch die eine Substanz verminderte Durchflußgeschwindigkeit auf den Normalwert zu kompensieren. Eine solche Druckerhöhung wird die alten Ausflußwerte ja im wesentlichen durch Überwindung von Reibungswiderständen, nicht aber der durch die Giftwirkung ausgelösten elastischen Gegenkräfte, wieder herbeiführen. Es ist keineswegs anzunehmen, daß ein derart in seiner Durchströmungsgeschwindigkeit kompensiertes Präparat bezüglich der Länge der Muskelelemente im alten Normalzustande sich befindet. Um die Länge der Elemente handelt es sich aber allein, wenn die Wirkungsgrade von Eingriffen verglichen werden sollen.

Kepinow am Frosch erhobenen Befund am Kaninchenohr nicht bestätigen.

Ich kann also mit meinen Versuchsbedingungen Kepinow nur soweit bestätigen, als ein Synergismus beider Substanzen im Sinne einer Addition besteht.

Stellt man den Versuch umgekehrt an, indem man das Ohr mit einer schwach wirkenden Adrenalin-Ringerlösung durchspült, und nun Injektionen von Hypophysin macht, so fällt die Superpositionswirkung der Hypophysininjektion kleiner aus, als man erwarten sollte. Es setzt sich also hier zwar auch die Wirkung des Hypophysins auf die des Adrenalins, jedoch in geringerem Grade.

Fig. 11 zeigt einen derartigen Versuch. Während der Durchspülung mit 1 : 40 000 000 Adrenalin ging die Tropfenzahl von 20 auf 8 herunter. Es wurden nun eine Hypophysininjektion 1 : 10 000 und eine 1 : 5000 gemacht. Dabei fallen beide Wirkungen merkwürdigerweise sehr klein aus, auch ist es auffällig, daß der Effekt der Injektion von 1 : 5000 nicht wesentlich größer als der von 1 : 10 000 ist. Nun wurde der Zufluß der Adrenalin-Ringerlösung abgestellt und Ringerlösung durch das Ohr geleitet. Es stieg alsdann die Tropfenzahl wieder auf 20 pro Minute und als Kontrolle wurde nun bei dieser hohen Tropfenzahl eine Injektion von 1 : 10 000 Hypophysin gemacht, und trotz der höheren Tropfenzahl fiel der Ausschlag der Injektion größer aus, als während der Adrenalindurchspülung. Um nun

Fig. 11. Hypophysininjektionen während Adrenalin- und Ringerdurchspülung.

noch zu zeigen, wieviel größer die Wirkung derselben Injektion bei niederer Tropfenzahl ist, wurde der Druck bis auf 12 Tropfen pro Minute herabgesetzt und die gleiche Injektion wiederholt. Ähnliche Resultate habe ich bei jedem derartigen Versuch erhalten.

Meine Untersuchung hat ergeben, daß das Bissemski-Krawkowsche Präparat wohl geeignet ist zum Studium der Gefäßwirkung von Giften und daß es dem Sinne nach die Resultate bestätigt, die am Kaltblüter gewonnen sind. Prinzipielle Schlüsse über die Zusammenwirkung der zwei von mir geprüften Gifte möchte ich aus meiner Untersuchung noch nicht ziehen, solange die Theorie des Gefäßpräparates, d. h. die quantitativen Beziehungen des Ausflußvolums zur Länge des Gefäßmuskelelementes noch nicht diskutierbar sind. Derartige Untersuchungen sind im hiesigen Institut in Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Bissemski, Zur Untersuchungsmethodik der gefäßkontrahierenden und gefäßerweiternden Substanzen. Diss. Petersburg 1912.

Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **67**, S. 247.

Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **57**, S. 423.

Pankow, Über Wirkungen des Pituitrin auf Kreislauf und Atmung.

Krause, Anatomie des Kaninchens. Leipzig 1884.